

УДК 578.612

Н.С. Соколова*, А.С. Турмагамбетова, И.А. Зайцева, М.С. Алексюк, Э.И. Анаркулова,
К.С. Аканова, Е.С. Молдаханов, А.П. Богоявленский, В.Э. Березин
Институт микробиологии и вирусологии, г Алматы, Казахстан
*e-mail-falcon7774@mail.ru

Соединения с циклогексановым углеродным скелетом как ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа

Показано, что галловая, ацетил салициловая, сульфосалициловая, 4-гидрокси-3-метокси бензойная, салициловая кислоты и Na соль пара-аминосалициловой кислоты в концентрации 0,04% способны эффективно подавлять нейраминидазную активность вируса гриппа независимо от подтипа вируса. Наиболее активными соединениями оказались препараты, обладающие несколькими заместителями циклогексанового кольца. Подобные препараты могут быть использованы в качестве основы для дизайна новых типов ингибиторов нейраминидазы.

Ключевые слова: грипп, ингибиторы нейраминидазы

N.S. Sokolova, A.S. Turmagambetova, I.A. Zaitseva, M.S. Alexyuk, E.I. Anarkulova, K.S. Akanova, Y.S. Moldakhanov, A.P. Bogoyavlenskiy, V.E. Berezin

Compounds with cyclohexane carbon skeleton as inhibitors of influenza virus neuraminidase

It is shown that the gallic, acetyl salicylic, sulfosalicylic, 4-hydroxy-3-methoxy benzoic acid, salicylic acid, and Na salt of p-aminosalicylic acid are able to effectively inhibit the neuraminidase activity of influenza virus in a concentration of 0.04% regardless of subtype. The most active compounds were preparations having several substituents of cyclohexane ring. Such formulations may be used as the basis for design of new types of neuraminidase inhibitors.

Keywords: influenza, neuraminidase inhibitors.

Н.С. Соколова, А.С. Турмагамбетова, И.А. Зайцева, М.С. Алексюк, Э.И. Анаркулова, К.С. Аканова,
Е.С. Молдаханов, А.П. Богоявленский, В.Э. Березин

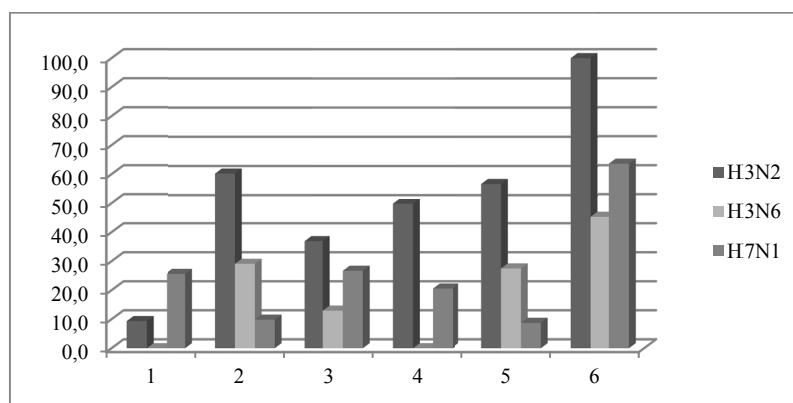
Тұмау вирусы ингибиторының нейраминидазалық көміртек қаңқасының циклогександық қосылысы

Көрсетілген, галловый, ацетил салицил, сульфосалицил, 4-гидрокси-3-метоксибензойлы, салицил қышқылы және Na тұз пара-аминосалицилдік қышқылдар концентрілі 0,04 % икемді тиімді басым нейраминидазалық белсенділігі тұмау вирусының тәуелді емес вирусқа. Көпшілік белсенді қосылыстар мұндай препараттар циклогексанның сақинасына ие. Сәйфкес препараттар пайдаланылған сапасы негізі әрлендіру ингибиторлық нейраминидазаның жаңа түрімен.

Түйін сөздер: тұмау, нейраминидазалық ингибиторы

Сегодня можно констатировать, что суммарная распространенность инфекционных заболеваний, несмотря на предпринимаемые усилия, направленные на борьбу с ними, не только не сокращается, но даже возрастает. Доля вирусных инфекций в структуре инфекционной патологии в Республике Казахстан составляет не менее 60% от общего количества инфекционных заболеваний. При этом каждый взрослый успевае переболеть ОРВИ дважды в год. Число вирусных инфекций, представляющих серьезную угрозу здоровью и жизни человека, а также наносящих значительный экономический ущерб, не сокращается, а в последние годы даже возросло. В этой связи большую актуальность имеет поиск новых эффективных средств лечения вирусных инфекций, а также изучение фундаментальных механизмов формирования резистентности организма к вирусным инфекциям. Поэтому изучение особенностей взаимодействия вирусов с клетками-мишенями и разработка на этой основе новых терапевтических и профилактических антивирусных препаратов является важной практической и теоретической задачей современной вирусологии.

Одной из самых популярных моделей разработки противовирусных препаратов в последние годы стала нейраминидаза вируса гриппа. Это обусловлено в первую очередь тем, что структура активного центра вирусного фермента консервативна не только между подтипами, но и типами вируса гриппа, что указывает на важную роль данной структуры, а также на эволюционно-отлаженную систему его функционирования. Установлено, что к числу ингибиторов нейраминидазы относятся соединения, имеющие в своем составе циклопентановый или гексановый скелет, повторяющий структуру нейраминовой кислоты в активном центре фермента [1].



По оси ординат - процент подавления ферментативной активности, по оси абсцисс – препараты: 1- сульфосалициловая кислота, 2-галловая кислота, 3-ацетилсалициловая кислота, 4 - 4-гидрокси-3-метоксибензойная кислота, 5 - салициловая кислота, 6 - Na соль парааминосалициловой кислоты.

Рисунок 1- Влияние соединений с циклогексановым скелетом на нейраминидазную активность вируса гриппа

Поэтому целью настоящего исследования было изучение способности ингибировать нейраминидазу вируса гриппа у соединений, имеющих в своем составе циклогексановый скелет с несколькими заместителями. Для определения способности ингибировать нейраминидазу вируса гриппа были изучены галловая, ацетил салициловая, сульфосалициловая, 4-гидрокси-3-метокси бензойная, салициловая кислоты и Na соль пара-аминосалициловой кислоты [2].

В качестве объектов исследования были использованы вирусы гриппа с различными подтипами нейраминидазы: а/FPV/Rostock/34 (H7N1), А/Алматы/8/98 (H3N2), А/Речная крачка/Коргалжын/847/04 (H3N6). Вирусы выращивали в аллантоисной полости 10-11 дневных куриных эмбрионов в течение 24-36 ч при 37 °С.

Нейраминидазную активность определяли стандартным тиобарбитуровым методом с использованием фетуина в качестве субстрата [3]. Активность фермента регистрировали спектрофотометрически при 549 нм. Диапазон концентраций исследуемых соединений составлял от 0,04 до 2,5%.

В выполненной работе было установлено, что все исследованные соединения способны в той или иной степени подавлять ферментативную активность вируса гриппа независимо от типа его антигенной структуры. На рисунке 1 представлены результаты изучения ферментативной активности вируса гриппа при обработке указанными соединениями в концентрации 0,04%. Показано, что наименьшей активностью обладает сульфосалициловая кислота, что может быть связано, с положительным зарядом иона серы. Максимальную активность проявляли галловая и салициловая кислоты, а также соль парааминосалициловой кислоты, что подтверждает гипотезу о необходимости для полноценного ингибирования ферментативной активности не только пентациклического или гексациклического кольца молекулы, но и соответствующих боковых заместителей ингибитора. Таким образом, установлено, что исследованные соединения: галловая, ацетил салициловая, сульфосалициловая, 4-гидрокси-3-метокси бензойная, салициловая кислоты и Na соль пара-аминосалициловой кислоты в концентрации 0,04% способны эффективно подавлять нейраминидазную активность вируса гриппа независимо от его подтипа. Наиболее активными соединениями являлись препараты, обладающие несколькими заместителями циклогексанового кольца. Подобные препараты могут быть использованы в качестве основы для дизайна новых типов лекарственных препаратов на основе ингибиторов нейраминидазы.

Литература

1. Штыря Ю.А., Мочалова Л.В., Бовин Н.В. Нейраминидаза вируса гриппа: структура и функции // *Acta Naturae*.-2009.-№2.- С. 28-34
2. Семенов А.А. Очерк химии природных соединений // Отв. ред. Толстиков Г.А., Новосибирск, Наука. 2000. 664 с.
3. Klimov A, Balish A, Veguilla V, Sun H, Schiffer J, Lu X, Katz JM, Hancock K: Influenza virus titration, antigenic characterization, and serological methods for antibody detection. *Influenza Virus*. 2012;865:25-51.